

TBS et ostéoporose: établissement d'une courbe normative dans la population féminine lausannoise.

Introduction: Le Trabecular Bone Score (TBS) analyse la variation des niveaux des gris obtenue d'une image DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) lombaire conventionnelle. Le TBS est corrélé avec plusieurs paramètres de microarchitecture osseuse. Il est faiblement corrélé avec la densité minérale osseuse (DMO) et permet d'améliorer la prédiction du risque fracturaire. Des valeurs pour des courbes normatives ont été publiées pour la France et les Etats Unis. On présente ici les résultats pour la population féminine lausannoise.

Sujet et Méthode : Faisant partie d'un plus grand projet de recherche vaudois (CoLaus), OsteoLaus est une étude centrée sur l'ostéoporose, composée de 1500 femmes entre 50 et 80 ans. Ont été notamment relevés: l'âge, la taille, le poids, les facteurs de risque pour l'ostéoporose, la DMO mesurée par DEXA, le TBS, les fractures vertébrales par analyse morphométrique. Le TBS pouvant donner des valeurs aberrantes lors d'index de masse corporelle (IMC) extrêmes, les participantes avec un IMC < 18 ou ≥ 36 ont été exclues. Les valeurs pour la DMO et le TBS ont été cross-calibrées et analysées pour toutes les vertèbres entre L1 et L4. Les analyses lombaires pour la DMO et le TBS ont été faites en incluant puis en excluant les vertèbres fracturées et celles présentant des troubles dégénératifs. Les participantes ont été classées en 6 groupes d'âge (intervalles de 5 ans) pour définir la courbe normative.

Résultats : 1443 femmes ont été incluses pour l'analyse. Le TBS diminue avec l'âge avec une courbe évoluant en 2 temps. La perte est plus rapide entre 50 et 65 ans puis plus lente après 65 ans. La courbe obtenue est la même avec ou sans exclusion des vertèbres présentant des fractures ou des troubles dégénératifs. TBS diminue entre 52.5 et 77.5 ans de 8.99 % ou 0.36%/année sans augmentation observée dans chacun des sous-groupes d'âge. Entre 52.5 et 62.5 ans, la diminution est de 5.01% ou 0.50%/année et entre 62.5 et 77.5 ans de 3.87% ou 0.26%/année. La DMO lombaire, sans exclusion des vertèbres montre des valeurs identiques à 77.5 ans qu'à 52.5 ans. Après exclusion des fractures et des troubles dégénératifs la DMO lombaire diminue entre 52.5 et 77.5 ans de 2.10%. Entre 52.5 et 62.5 ans la diminution est de 4.62 % ou 0.46%/année. Entre 62.5 et 77.5 ans on observe une augmentation de +2.64% ou +0.18%/année. Ces résultats traduisent l'effet des troubles dégénératifs qui majorent la DMO.

Conclusion : Ces résultats montrent une perte en deux temps des valeurs de TBS après 50 ans, plus rapide jusqu'à 65 ans, puis plus lente jusqu'à 80 ans. Par ailleurs les troubles dégénératifs n'influencent pas les valeurs de TBS. Ce dernier point est important puisque ces mêmes troubles augmentent artificiellement la DMO lombaire.

Mots-clés : *Ostéoporose, TBS, DMO, OsteoLaus, Fracture, courbe normative.*

Travail de Master de Médecine, Avril 2014. Lausanne.

TBS et ostéoporose: établissement d'une courbe normative dans la population féminine lausannoise.

Ivan Padlina,
sous la direction du Dr Olivier Lamy, PD & MER
avec l'aide du Prof. Didier Hans

INDEX

1. Introduction

1.1 Ostéoporose

1.1.1 Définition

1.1.2 Epidémiologie

1.1.3 Morbidité et Mortalité

1.2 Evaluation du risque fracturaire, FRAX

1.3 Trabecular Bone Score (TBS)

1.4 TBS et question de recherche

2. Matériel et méthode

2.1 La cohorte OstéoLaus

2.2 Gestion des bases de données

2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion des vertèbres

2.4 Création d'une courbe de référence pour le TBS

3. Résultats

4. Discussion

5. Limitations

6. Conclusions

7. Remerciements

8. Bibliographie

9. Annexes (figures et tableaux)

1. Introduction

1.1 Ostéoporose

1.1.1 Définition

Le terme “osteoporosis” a été introduit le siècle passé en France et en Allemagne. Signifiant littéralement “os poreux”, il était utilisé au début en histologie pour décrire des os normalement minéralisés mais diminués en quantité. (1) La définition de l’ostéoporose a longtemps été issue d’une vision basée soit autour de la fracture avérée, soit de la densité minérale osseuse (DMO). Il a fallu attendre 1994 pour avoir une définition officielle donnée par l’Organisation Mondiale de Santé. L’ostéoporose est définie aujourd’hui comme une condition pathologique caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture qui mènent à une fragilité osseuse accrue et donc à un risque augmenté de fractures. Cet état est lié à une modification de la densité osseuse qui est étroitement liée à la quantité de calcium et de minéraux présents dans l’os. La trame osseuse ou microarchitecture joue un rôle très important dans les caractéristiques biomécaniques de résistance aux différents types de fractures. Le risque de fracture ostéoporotique est multifactoriel, et notamment lié à des facteurs environnementaux (cf. ci-dessous) et des déterminants génétiques qui peuvent être soit dépendants soit indépendants de la masse osseuse. (2) Ces déterminants génétiques jouent un rôle important dans l’acquisition du pic de masse osseuse, et donc de la capacité de résister aux stress physiques de l’os. Ils influencent également par la suite la vitesse de perte osseuse à l’âge adulte. Des études ont confirmé cette hypothèse en étudiant le rôle de certains « pathways » moléculaires intracellulaires. La surexpression du Wnt ou la perte d’une de ses molécules régulatrices, la sclérostine, mène à une masse osseuse fragilisée et à une ostéoporose précoce. (3)(4)

La DMO, mesurée sur la colonne lombaire et la hanche, s’exprime en T-score donné en déviation standard (DS) par rapport à un pic de masse osseuse idéal à 25 ans. Jusqu’à -1 DS, les valeurs sont considérées comme normales, entre -1 DS et -2.5 DS on parle d’ostéopénie, et lorsque les valeurs sont ≤ -2.5 DS, on parle d’ostéoporose. En principe, ces définitions sont applicables uniquement pour des femmes âgées de 50 ans ou plus, c’est-à-dire après l’âge de la ménopause. Par ailleurs, si ces définitions ont souvent été utilisées pour définir le seuil thérapeutique, ceci a été largement remis en question depuis le début des années 2000. En effet, près de 50% des patients présentant une fracture typique d’ostéoporose ont une DMO avec un T-score > -2.5 DS. Par ailleurs, la définition donnée par l’OMS prend en considération les changements micro-architecturaux. (5) Ce dernier point ne pouvant être mesuré en routine clinique, des facteurs de risque cliniques (FRC) sont utilisés dans le but d’approcher au mieux ces anomalies. La notion d’ostéoporose a donc évolué vers la notion de risque fracturaire incluant à la fois la DMO et certains FRC. (6)

1.1.2 Épidémiologie

L’ostéoporose reste une pathologie souvent méconnue et sous-diagnostiquée. Une étude faite par la Fondation Nationale Américaine pour l’Ostéoporose (NOF) a montré que 86% des femmes âgées entre 47 et 75 ans n’ont jamais discuté de cette pathologie avec leur médecin traitant. (7) Par ailleurs, près de 80% des femmes ne connaissent pas le lien direct entre l’ostéoporose et les fractures du fémur. Selon les études de la NOF dix millions de personnes souffrent des conséquences d’une ostéoporose en Amérique du Nord. (8) Dans l’union Européenne l’incidence

des fractures varie d'un facteur 7 entre les différents pays, les pays du Nord étant les plus touchés. Cela suggère un rôle important des facteurs contextuels/environnementaux dans lesquels une personne vit. En Suisse, après 50 ans, la probabilité d'avoir une fracture ostéoporotique au cours du reste de son existence est d'environ 50% pour les femmes et 20% pour les hommes. (9) La Suisse fait donc partie des pays affichant le risque de fractures le plus élevé. L'incidence d'une fracture vertébrale clinique chez les femmes ménopausées en Suisse est de 486/100000/an, chez les hommes de plus de 50 ans elle est de 243/100000/an. L'incidence de la fracture de hanche est de 621/100000/an chez les femmes de plus de 50 ans et de 232/100000/an chez les hommes de plus de 50 ans. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente de façon exponentielle avec l'âge. (8) Par exemple, pour la fracture vertébrale, elle passe chez les femmes ménopausées de 121/100000/an à l'âge de 50 ans à 1537/100000/an à l'âge de 80-85 ans. (8)

Les sites classiques pour une fracture ostéoporotique sont les vertèbres, la hanche, l'humérus, le poignet, les côtes et le bassin. Globalement, le risque de fracture ostéoporotique double pour chaque diminution d'une DS à la DMO. Après une fracture de ce type, le risque de nouvelle fracture symptomatique dans les 12 à 24 mois qui suivent est d'environ 20%. (10)(11) Les fractures vertébrales sont pour près de 70% des cas asymptomatiques, posant un vrai déficit diagnostique. (12) Entre 50 et 60 ans la prévalence des fractures vertébrales est plus importante chez les hommes, avec un taux de 12.2%, en lien avec une origine traumatique prépondérante. Pour les femmes, le taux augmente et dépasse celui des hommes après 60 ans, avec une cause essentiellement ostéoporotique. Ces données ont été démontrées pour la première fois avec l'étude EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study). Dans cette étude, l'incidence annuelle des fractures vertébrales diagnostiquées par l'imagerie entre 75 et 84 ans était de 5.7/1000 chez les hommes et de 10.7/1000 chez les femmes. (13) Par ailleurs, une fracture vertébrale multiplie le risque de fracture de la hanche de 2.8 à 4.5 fois. Ces chiffres augmentent encore plus avec le nombre de vertèbres touchées.

1.1.3 Morbidité et Mortalité

L'ostéoporose en soi ne fait pas mal, ce sont les fractures qui sont responsables de symptômes et d'une morbidité et mortalité accrues. Les fractures ostéoporotiques sont associées à un risque augmenté de mortalité. En Suisse, après 50 ans, près de 12% des causes de décès des femmes et 5% chez les hommes sont attribuables aux fractures de la hanche et des vertèbres. (14) La fracture est à considérer comme un marqueur de la fragilité de la personne. Pour simplifier, dans l'année qui suit une fracture de la hanche, 25% des gens va décéder, 25% seront institutionnalisés, et 50% pourront rester à domicile, mais pour certains avec un degré de dépendance.

On oublie trop souvent les conséquences liées à une ou plusieurs fractures vertébrales. Leurs conséquences sont aussi sévères que pour la fracture de la hanche. Une fracture vertébrale peut être source de douleurs importantes avec toutes les limitations professionnelles et quotidiennes que cela entraîne. Les fractures vertébrales provoquent une modification du schéma corporel. Etre voûté ou avoir un ventre proéminent est très mal vécu. Les fractures, selon leur localisation, vont entraîner une diminution de la capacité respiratoire, des troubles digestifs. Il s'en suit souvent un isolement social et un état dépressif. Les fractures de l'épaule peuvent être responsables de déficits fonctionnels avec des limitations dans la vie quotidienne. Les fractures du bassin ou des côtes peuvent être responsables d'importantes douleurs. Les fractures du bassin peuvent entraîner des séquelles à long terme avec des difficultés à la marche et donc une diminution de l'activité physique et une fragilité accrue. Une fracture typique de l'ostéoporose dont on se remet souvent très bien est la fracture du poignet.

1.2 Evaluation du risque fracturaire, FRAX

Les facteurs de risque principaux pour l'ostéoporose (et donc pour la fracture) sont: l'âge > 65 ans, le sexe féminin, l'ethnie caucasienne ou asiatique, avoir un indice de masse corporel < 19, une anamnèse familiale positive, l'alcool, le tabac, une diminution d'exposition aux oestrogènes (ménarche tardive, périodes d'aménorrhées, ménopause précoce), un déficit en androgènes, d'autres causes endocriniennes (hypercorticisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie primaire, diabète), l'immobilisation prolongée, la polyarthrite rhumatoïde, certains médicaments (prednisone, les inhibiteurs de l'aromatase, les inhibiteurs de la pompe à protons, les inhibiteurs de la recaptation de la sérotonine, les glytazones) et le manque de calcium et/ou de vitamine D. (7) En plus des facteurs de risque pour l'ostéoporose, les facteurs de risque pour la chute jouent un rôle important, surtout chez la personne âgée. Parmi ceux-ci figurent : une baisse de la vision, l'utilisation de moyens auxiliaires de marche, les barrières architecturales, certains médicaments (psychotropes, médicaments avec effet hypotenseur). (15) La DMO est étroitement corrélée à certains de ces FRC comme l'âge et le poids, mais elle est indépendante de plusieurs d'entre eux comme par exemple le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le tabac, etc. Le regroupement de plusieurs de ces FRC et des valeurs de DMO issus de plusieurs grandes cohortes a permis de développer un outil permettant de prédire le risque fracturaire à 10 ans. Cet outil porte l'acronyme FRAX pour *Fracture Risk Assessment Tool*. (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/>) Les FRC inclus dans FRAX sont : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, une anamnèse parentale positive pour une fracture de la hanche, un antécédent de fracture de fragilité, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle, une ou plusieurs fractures de fragilité, la polyarthrite rhumatoïde, le tabac, une consommation alcool supérieure à trois unités/j, une autre cause d'ostéoporose et la DMO du col fémoral. Le FRAX peut aussi être calculé sans connaître la DMO. Si l'outil FRAX est le mieux validé à ce jour pour la prédiction du risque fracturaire, il a aussi des limites. Il ne tient pas compte du risque de chute ; les variables utilisées sont dichotomiques et non quantitatives ; la valeur de DMO considérée n'est pas nécessairement la plus basse mais uniquement celle du col fémoral. Si l'on tient compte de la définition de l'ostéoporose et des facteurs composant le FRAX, on peut considérer que les ou certains FRC sont une approximation de la microarchitecture osseuse.

En conclusion, utiliser uniquement la DMO est insuffisant pour prédire le risque fracturaire. L'outil FRAX apporte une approche multifactorielle encore incomplète. Mais pour revenir à la définition de l'ostéoporose, il faudrait idéalement pouvoir évaluer la microarchitecture osseuse en routine clinique. Qu'en est-il ?

1.3 Trabecular Bone Score (TBS)

La DMO est une évaluation de la quantité osseuse ramenée à une surface. Elle ne fournit pas d'informations sur la « qualité » ou la microarchitecture osseuse. La microarchitecture osseuse contribue à la résistance mécanique de l'os et donc à son risque de se fracturer. En effet, pour une même quantité d'os, des structures osseuses plus ou moins résistantes mécaniquement peuvent se distinguer (peu de grosses travées ou une myriade de travées fines plus solides mécaniquement). La perte de masse osseuse s'accompagne souvent d'une détérioration de l'architecture osseuse, traduite par une diminution du nombre des travées d'os spongieux par amincissement, un accroissement des distances inter-trabéculaires ainsi qu'une perte de connectivité du réseau trabéculaire. La diminution d'épaisseur de l'os cortical est associée à un accroissement de sa porosité. Des techniques sophistiquées, irradiantes, chères et non accessibles à la routine clinique permettent d'évaluer la microarchitecture osseuse (p.ex : pQCT, IRM).

Le trabecular bone score (TBS) est un paramètre qui évalue les variations des tonalités de gris dans une échelle de pixels à partir des images de DMO de la colonne lombaire (16). Ces variations sont étroitement liées avec la structure micro-architecturale des os. Cette quantification est calculée comme la pente à l'origine du variogramme expérimental et ayant pour unité le [mm-1]. (16) Une structure osseuse très dense générera, dans son image projetée, une grande variation de niveaux de gris de faible amplitude induisant une forte pente à l'origine du variogramme et donc une forte valeur de TBS. A contrario, une structure osseuse "trouée" générera une faible quantité de variations de niveaux de gris mais de forte amplitude induisant une faible pente à l'origine et donc une faible valeur du TBS (cf. figure 1). (16) Le TBS n'est pas une mesure directe de la microarchitecture, mais il est bien corrélé avec plusieurs paramètres de microarchitecture : le nombre de trabécules, l'espace entre les trabécules et la densité de la connectivité (cf. tableau 1). (7)(8) Selon l'étude de *Bousson et al.* la corrélation entre le TBS et la structure vertébrale est élevée avec $r=0.82$ pour $p<0.001$. Pour d'autres localisations tel que le col fémoral, la corrélation avec les espaces inter-trabéculaires est aussi très significative ($r=0.62$), il en va de même pour l'épaisseur des trabécules ($r=0.57$). (7) La corrélation entre la DMO et la TBS est faible ($r=0.32$). (5) L'indice de texture osseuse TBS est donc lié à la microarchitecture osseuse et fournit des informations sur le squelette qui ne sont pas captées par la mesure de la DMO. Ainsi, pour une même valeur de DMO, il est possible d'avoir différents indices TBS.

Les conclusions qui peuvent être retenues des études transversales et longitudinales sont : 1) le TBS donne des valeurs plus faibles chez les femmes post-ménopausées et les hommes avec des fractures de fragilité que leurs homologues non fracturés; 2) le TBS est abaissé chez les femmes ayant une fracture de fragilité mais qui ont une DMO normale ou ostéopénique ; 3) le TBS prédit le risque de fracture aussi bien que la DMO lombaire chez les femmes ménopausées ; 4) le TBS réagit différemment aux différentes classes thérapeutiques de l'ostéoporose; 5) le TBS est associé au risque fracturaire chez les personnes ayant des maladies pouvant diminuer la masse osseuse ou réduire la qualité osseuse. (17)

1.4 TBS et question de recherche

L'indice de texture osseuse TBS a été approuvé par la FDA en octobre 2012 comme « ayant démontré une forte relation avec la microarchitecture osseuse et le risque fracturaire, et donnant une information indépendante de la DMO et des FRC ». Comme cet indice est déjà utilisé en routine clinique et que son utilisation va croître, il importe de bien en connaître les normes et les limites. Le TBS décroît avec l'âge chez la femme caucasienne de 45 ans et plus. (7) Des courbes normatives ont été publiées pour les femmes américaines et françaises. (18)(19) S'il est bien connu que les troubles dégénératifs lombaires augmentent artificiellement les valeurs de DMO lombaires, il semble que le TBS ne soit pas influencé par l'arthrose (16).

Le but du présent travail est :

- 1) d'établir une courbe normative du TBS, à partir des images de DMO lombaires, chez des femmes lausannoises de 50 à 80 ans ; et
- 2) d'évaluer si la présence de troubles dégénératifs lombaires modifie le TBS.

2. Matériel et méthode

2.1. La cohorte OsteoLaus

OsteoLaus est une sous-étude de ColaUs. ColaUs est une abréviation de "cohorte Lausanne". Le recrutement a concerné les habitants lausannois de 35-75 ans ($n = 56,694$ en 2003) selon une liste établie par le service du contrôle des habitants. Un échantillon de 19,830 sujets a été sélectionné et contacté. Finalement 6188 hommes et les femmes ont accepté de participer en ayant une caractérisation phénotypique et génotypique. L'objectif de l'étude ColaUs est d'évaluer la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire dans la population caucasienne de Lausanne et d'identifier des déterminants génétiques associés à ces facteurs. Des sous-études ont été réalisées pour évaluer d'autres aspects de cette population. L'étude ColaUs est conçue pour être suivie pendant plus de 10 ans.

OsteoLaus a commencé cinq ans après ColaUs. OsteoLaus a été proposée à toutes les femmes âgées de 50-80 ans qui ont participé à la deuxième visite de ColaUs entre février 2010 et décembre 2012. Près de 85% des femmes (vues lors de la deuxième visite ColaUs, avec cinq ans de suivi) ont accepté de participer à l'étude OsteoLaus. L'étude a été approuvée par la commission d'éthique de l'Université de Lausanne. A l'inclusion d'OsteoLaus, chaque participante a eu : 1) un questionnaire portant sur les facteurs de risque cliniques de fracture/ostéoporose (y compris l'évaluation du FRAX) et sur les conditions qui ont un effet sur le métabolisme osseux ; 2) une DMO de la colonne vertébrale (L1 à L4) et du fémur (mesurée par Discovery A System, Hologic, États-Unis) ; 3) une mesure du TBS faite à l'aveugle des conditions cliniques (TBS iNsight v1.9, medimaps, France) sur une image de DMO lombaire ; 4) une mesure par ultrasons du talon (Achille System Insight, GE Healthcare Lunar, États-Unis) ; 5) une recherche des fractures vertébrales morphométriques selon les critères de H. Genant.

2.2 Gestion des bases de données

Cette étude a nécessité de fusionner 3 bases de données différentes. L'identification des participantes était anonymisée dans ces 3 bases de données. Les codes d'anonymisation étaient différents pour les données cliniques et les données radiologiques, ceci pour des raisons internes au respect des données patients au CHUV.

La première base de données, sous forme d'un fichier Excel, créé par l'infirmière de recherche responsable de la cohorte OsteoLaus, contient les caractéristiques des participantes : âge, poids, taille, IMC, fractures prévalentes et localisation (vertèbres dorsales/lombaires, hanche, bassin, humérus proximal, avant-bras distal, côte, tibia proximal/distal, cheville, autres), type de fracture (traumatique, non traumatique, pathologique), suppléments en calcium et vitamine D, traitement hormonal substitutif, traitements spécifiques de l'ostéoporose et les facteurs de risque pour l'ostéoporose dont certains sont nécessaires au calcul du score FRAX (immobilisation prolongée > 3 mois, fracture de la hanche chez un parent, traitement par glucocorticoïdes > 3 mois, polyarthrite rhumatoïde, tabagisme actif, consommation d'alcool > 3 UI/j, hypogonadisme, hyperparathyroïdie primaire, diabète, malabsorption et chute récente < 1 an). Les tests suivants ont été faits : distance paroi-occiput, distance côtes-bassin et test de la chaise.

La deuxième base de données a été exportée de la machine DEXA sous format Access (.mdb), puis transformée en fichier Excel. Cette base de données contenait les résultats de densitométrie osseuse de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col fémoral. Pour la colonne lombaire, étaient donnés les résultats pour chaque vertèbre (de L1 à L4) de la surface exprimée en cm^2 , du contenu

osseux exprimé en grammes, de la densité surfacique (ou DMO), du Z-score (DS par rapport aux gens de même âge) et du T-score (DS par rapport aux valeurs maximales obtenues vers 25 ans). Un résultat total avec ces différents paramètres était proposé pour les 4 vertèbres (ou celles sélectionnées selon les critères internationaux reconnus, cf. ci-dessous).

La troisième base de données, extraite également de la machine DEXA, est un fichier Excel contenant les valeurs de TBS de chacune des 4 vertèbres lombaires, ainsi que la valeur moyenne de TBS pour les 4 vertèbres (ou celles sélectionnées, cf. ci-dessous).

Il a été nécessaire de travailler avec 3 numéros d'identification différents: le numéro OS (correspondant à OsteoLaus), le numéro ID (donné par le CHUV) et le « Patient Key » donné par la machine DEXA. Le point principal était que chaque analyse a un ID spécifique et une date unique. En utilisant ces deux informations, on a pu rechercher parmi plus de 80'000 examens réalisés, ceux qui non seulement étaient en lien avec une visite spécifique pour OsteoLaus, mais aussi de sélectionner les examens faits lors de la première consultation. Une nouvelle base de données sous forme d'un vaste fichier Excel a ainsi été créée. Ce dernier a été le résultat de la mise en commun des trois fichiers mentionnés en sélectionnant les informations utiles pour notre étude. Plusieurs contrôles ont été effectués avec l'aide de la formule « IF », qui donne un résultat logique si une certaine condition est respectée. Différents paramètres ont ensuite été confrontés à la recherche, soit de possibles erreurs, soit de problèmes de répartition. Pour l'analyse de la base de données, des tests statistiques standards ont été utilisés. Pour la recherche des « outlayers » et valeurs aberrantes, nous avons utilisé différents outils et tests statistiques : courbes de Gauss pour analyser visuellement le type de distribution de chaque variable d'intérêt, une représentation gaussienne unie à un test de Turkey et une analyse manuelle effectuée par trois personnes pour confirmer les « outlayers ». Ensuite, des tests de normalité ont été calculés à l'aide du logiciel MedCalc. Les tests statistiques suivants ont été effectués pour définir la distribution normale: Coefficient of Skewness, le Coefficient de Kurtosis et Chi-squared test.

2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion des vertèbres

Dans la nouvelle base de données ainsi créée, les informations ont été traitées vertèbre par vertèbre, de L1 à L4. Outre les éléments mentionnés ci-dessus, les éléments suivants ont été catégorisés pour chaque vertèbre : présence de matériel prothétique (oui/non), fracture (oui/non) et présence de troubles dégénératifs (oui/non). La présence de matériel prothétique, corps étranger ou cimentoplastie était identifiée sur la base de valeurs extrêmes confrontées à l'image de la vertèbre. Les fractures ont été attribuées par deux experts (Bérengère Aubry-Rozier ou Delphine Stoll et Olivier Lamy) qui ont analysé l'ensemble des images vertébrales de profil de façon indépendante. Lors de divergence, l'attribution ou non s'est faite sur la base d'un consensus entre les 2 experts ou en cas de consensus impossible en présence des trois experts. La définition des troubles dégénératifs s'est faite sur la base des recommandations internationales de l'ISCD (International Society of Clinical Densitometry). Selon ces critères, une vertèbre doit être exclue de l'analyse si l'écart entre 2 vertèbres est supérieur à une DS. Dans ce cas, la vertèbre avec la valeur la plus élevée est exclue. Ce contrôle de qualité a été effectué par deux experts (Didier Hans et Olivier Lamy). Ces critères ont nécessité de calculer une nouvelle densité osseuse moyenne (Ivan Padlina). L'équation suivante a été utilisée :

$$\frac{\sum_4^1 \text{Grammes} (x) * y}{\sum_4^1 \text{Surface} (x) * y}$$

Où y représente la variable de nature binaire qui détermine si la vertèbre est incluse ou non en fonction de différents critères (1 si incluse, 0 si exclue soit pour matériel prothétique, fracture ou troubles dégénératifs). La détection des « outlayers » a été effectuée en utilisant une méthode standard « box and whisker ».

2.4 Création d'une courbe de référence pour le TBS

Le TBS étant faussé lors d'IMC extrêmes, les participantes avec un IMC < 18 ou ≥ 36 ont été exclues. Sur les 1502 femmes incluses dans OsteoLaus, 59 ont été exclues (2 en raison de matériel prothétique touchant les 4 vertèbres lombaires, 2 pour un IMC < 18 et 55 pour un IMC ≥ 36). 1443 femmes ont été incluses.

Afin d'évaluer au mieux l'évolution du TBS en fonction de l'âge, tout en ayant suffisamment de participantes par groupe, nous avons subdivisé la population en tranches de 5 ans : 50 - ≤ 55 ans, >55 - ≤ 60 ans, >60 - ≤ 65 ans, >65 - ≤ 70 ans, >70 - ≤ 75 ans et >75 ans. Deux participantes avaient plus de 80 ans et ont été incluses dans le groupe > 75 ans.

Les valeurs pour la DMO (en anglais BMD pour Bone Mineral Density) et le TBS ont été cross-calibrées. Ces dernières ont été analysées pour toutes les vertèbres entre L1 et L4, avec plusieurs combinaisons possibles (Ex: L1 seule, L1+L2, L1+L3 etc.).

En ce qui concerne la cross-calibration deux équations ont été utilisées:

$$BMD_{center1_cross-calibrated} = BMD_{center1} + \left(\frac{\sum_{Li=1}^4 (BMD_{reference_center}^{Li} - BMD_{center1}^{Li})}{4} \right)$$

$$TBS_{center1_cross-calibrated} = TBS_{center1} + \left(\frac{\sum_{Li=1}^4 (TBS_{reference_center}^{Li} - TBS_{center1}^{Li})}{4} \right)$$

En procédant de cette manière on a pu obtenir des valeurs fiables pour le centre en question, soit le CHUV à Lausanne.

Les courbes normatives ont chaque fois été calculées de deux façons : une première fois en incluant toutes les vertèbres (sauf celles avec du matériel prothétique en raison de valeurs aberrantes) et une deuxième fois en excluant les vertèbres fracturées et/ou celles ayant des troubles dégénératifs. L'écart type (ou déviation standard = DS) a été considéré comme la moyenne des DS du TBS observée pour les vertèbres retenues dans l'analyse.

3. Résultats

Les caractéristiques principales des 1443 femmes incluses figurent dans le tableau 2. Chacun des groupes est composé de 158 à 353 femmes. La répartition des valeurs de TBS incluant l'ensemble des vertèbres est représentée dans la figure 2.

La figure 3 montre la prévalence de la fracture vertébrale lombaire de grade 2/3 en fonction de l'âge. Par groupe d'âge et par vertèbre, la prévalence était la suivante: groupe 50-55 ans : 0.6% L1, 0.6% L2 ; groupe 55-60 ans : 0.9% L1, 1.3% L2. Groupe 60-65 : 2.5% L1, 0.6% L2. Groupe 65-70 : 0.6% L1, 2.5% L2, 0.3% L3. Groupe 70-75 : 1.5% L1, 1.0% L2, 0.5% L3 ; groupe > 75 ans: 1.9% L1, 0.6% L2, 0.6% L3. La prévalence des vertèbres exclues (fracture de grades 2/3 et/ou présence de troubles dégénératifs) en fonction des groupes d'âge était la suivante : Groupe 50-55 ans: 10.5% L1, 17.1% L2, 5.0% L3, 9.4% L4 ; Groupe 55-60 ans: 9.0% L1, 14.5% L2, 3.4% L3, 12.8% L4. Groupe 60-65: 13.3% L1, 17.6% L2, 5.1% L3, 17.8% L4. Groupe 65-70: 11.6% L1, 16.3% L2, 6.3% L3, 21.0% L4. Groupe 70-75 : 10.6% L1, 12.1% L2, 12.1% L3, 30.8% L4 ; groupe > 75 ans: 17.1% L1, 15.2% L2, 12.0% L3, 29.7% L4 (cf. figure 4).

Le tableau 3 donne pour chaque classe d'âge les valeurs de densité osseuse lombaire et fémorale (hanche totale et col fémoral) ainsi que du TBS. S'agissant des valeurs lombaires de DMO et de TBS, nous avons exprimé les résultats sans et avec exclusion des vertèbres (cf. ci-dessus). Entre les groupes d'âge 50-55 ans et > 75 ans, les valeurs diminuent de 8.4% à 10.1% pour les valeurs de TBS lombaire (avec ou sans exclusion), de la hanche totale et du col fémoral. La DMO lombaire ne change presque pas entre ces deux groupes d'âge. L'effet de l'exclusion des vertèbres fracturées et de celles ayant des troubles dégénératifs montre peu d'effet sur le TBS, alors que les valeurs diminuent pour la DMO lombaire. La DMO lombaire, après exclusion des fractures et des troubles dégénératifs diminue entre 52.5 et 77.5 ans de 2.10 %. Entre 52.5 et 62.5 ans la diminution est de 4.62 % ou 0.46%/année. Entre 62.5 et 77.5 ans on observe une augmentation de +2.64% ou +0.18%/année. Pour les valeurs de TBS, également après exclusion des fractures et des troubles dégénératifs, la valeur diminue entre 52.5 et 77.5 ans de 8.99 % ou 0.36%/année. Entre 52.5 et 62.5 ans, la diminution est de 5.01% ou 0.50%/année et entre 62.5 et 77.5 ans de 3.87% ou 0.26%/année. Chacune des valeurs de DMO et de TBS est exprimée de manière graphique (moyenne \pm déviation standard) dans les figures 5 à 10.

4. Discussion

Au vu du mode de recrutement aléatoire, sous réserve du biais de sélection lié à l'acceptation de participer à une étude, notre cohorte est représentative de la population lausannoise. Les caractéristiques principales montrent comme attendu que la taille diminue avec l'âge. On observe une tendance à l'augmentation du BMI qui est probablement artéfactuelle puisque le poids reste relativement stable. Cet effet est lié à la perte de taille due aux fractures et aux troubles dégénératifs dorsolombaires. On observe une augmentation attendue de la prévalence des fractures lombaires de grade 2-3 avec l'âge. L'indice FRAX pour la prédiction des fractures ostéoporotiques majeures à 10 ans suit cette même tendance, avec des valeurs moyennes qui évoluent de $6.1 \pm 3.2\%$ pour le groupe 50-55 ans à $21.9 \pm 9.0\%$ pour le groupe > 75 ans. On constate, comme attendu, une augmentation de la prise de suppléments vitamino-calciques et de traitements de l'ostéoporose avec l'âge. À partir de l'âge de 60 ans, près de 50% des participantes de cette cohorte sont sous suppléments vitamino-calciques. En ce qui concerne le traitement hormonal substitutif (TSH), plus de la moitié des femmes de 60 ans et plus en ont pris ou en prennent encore. Les femmes de moins de 60 ans ont

moins souvent été exposées au TSH. Ceci s'explique certainement avec les résultats de l'étude WHI qui avait démontré une augmentation du risque de cancer du sein sous TSH (20). A la suite de cette étude, la prescription du TSH a fortement diminué.

En ce qui concerne l'exclusion des vertèbres de l'analyse, entre 5.1 et 30.8% ont dû l'être en fonction du groupe d'âge et de la localisation lombaire. Dès l'âge de 70 ans, près de 30% de femmes ont une vertèbre L4 présentant des troubles dégénératifs. La définition utilisée de troubles dégénératifs ne tient compte que des atteintes les plus sévères se manifestant par une augmentation excessive de la DMO, et ce pour autant qu'il y ait une différence relevante avec une vertèbre sus-jacente.

La diminution des valeurs de DMO avec l'âge est bien retrouvée pour les sites de la hanche : hanche totale et col fémoral. Elle atteint près de 10% en 25 ans (de 52.5 ans à 77.5 ans). Pour la hanche totale, cette perte est de 4.4% entre 52.5 et 62.5 ans (soit 0.44%/an), puis de 5.98% entre 62.5 et 77.5 ans (soit 0.40%/an), donc stable avec les années. Pour le col fémoral, cette perte est de 5.6% entre 52.5 et 62.5 ans (soit 0.56%/an), puis de 4.43% entre 62.5 et 77.5 ans (soit 0.30%/an), soit un peu plus rapide dans les années suivant la ménopause. Pour la DMO lombaire, après exclusion des vertèbres fracturées ou présentant des troubles dégénératifs, la perte est de même amplitude entre 52.5 ans et 62.5 ans, soit 0.46%/an. Si l'on n'exclut pas ces vertèbres (qui surévaluent les valeurs de DMO lombaire), la perte annuelle est de 0.35%. Par contre, après 62.5 ans, et contrairement aux valeurs de DMO des sites de la hanche, les valeurs de DMO lombaire augmentent. Et ceci, après avoir exclu les vertèbres fracturées ou présentant des troubles dégénératifs. Ceci traduit bien le fait que l'interprétation des valeurs de DMO lombaires après 60 ou 65 ans doit être faite avec prudence. Après cet âge, les troubles dégénératifs augmentent, ce qui se traduit par une augmentation artéfactuelle des valeurs de DMO. Liu et al ont montré que les ostéophytes lombaires (définis sur la base de RX lombaires) expliquent 16.6% des variations de mesure de la DMO lombaire, surtout après 60 ans (21). Une étude norvégienne ayant comparé 190 femmes avec arthrose entre 50 et 70 ans à 122 contrôles a montré qu'en présence d'arthrose, les valeurs de DMO lombaire sont plus élevées de 7 à 10% (22). Dans l'étude SOF, portant sur 1400 femmes, les troubles dégénératifs augmentent de 9 à 13% les valeurs de DMO lombaire. (23) Pour un autre auteur, cette différence peut atteindre 15% si l'on compare les personnes avec les formes les plus sévères de troubles dégénératifs lombaires à celles n'en ayant pas. (24) S'agissant des valeurs de DMO, si plusieurs vertèbres lombaires présentent des troubles dégénératifs influençant les valeurs des vertèbres lombaires L1-L4 de la même façon, les quatre vertèbres seront gardées pour interpréter les résultats. Cet élément et la prévalence élevée des troubles dégénératifs avec l'âge expliquent nos résultats. Au vu de ces constats, une valeur de DMO lombaire mesurée après 60 ou 65 ans peut être faussement rassurante et peut même faire penser chez les patientes traitées à un gain de densité osseuse lié au traitement.

Les valeurs de TBS ne changent pas de façon statistiquement significatives avec ou sans l'exclusion des vertèbres fracturées ou présentant des troubles dégénératifs. Ces résultats montrent que la valeur de TBS est indépendante des troubles dégénératifs. La différence observée entre l'évolution de la DMO lombaire et le TBS après 62.5 ans va dans le même sens. Il est difficile de dire si le TBS peut s'interpréter en présence d'une vertèbre fracturée, car nous avons eu trop peu d'événements. La cinétique de la perte du TBS montre deux phases, une accélérée durant les 10 ans qui suivent la ménopause, puis ensuite une perte plus lente.

Une courbe normative du TBS pour la colonne lombaire a été publiée récemment pour les femmes caucasiennes américaines et françaises. (18)(19)

La cohorte française est constituée de 6735 femmes âgées de 45 à 85 ans. (18) Les examens sont issus de deux centres de densitométrie osseuse en Avignon et à Libourne. Toutes les femmes consécutives ayant eu un examen entre 1997 et 2008 ont été incluses. Les femmes avec un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ ont été exclues. Elles ont été divisées en 4 groupes par tranches de 10 ans d'âge. Les IMC moyens allaient de 23.8 à 25.5, soit proches des valeurs trouvées dans la cohorte OstéoLaus. Les examens DXA ont été faits sur un appareil Prodigy GE-Lunar. Les valeurs de TBS diminuaient de 0.36%/an entre 45 et 85 ans, soit une perte totale de 14.5%. La diminution était plus lente entre 45 et 65 ans à 6%, puis plus rapide entre 65 et 85 ans à 8.5%. La diminution du TBS entre 45 et 85 ans correspondait à -2.25 DS et celle de la DMO à -2.23 DS. La corrélation entre la DMO et le TBS était faible et diminuait avec l'âge ($r=0.405$ entre 45 et 55 ans, $r=0.301$ entre 75 et 85 ans). Ce changement traduit probablement l'effet des troubles dégénératifs. Il a été démontré par ailleurs que la sévérité de l'arthrose sur L4 n'influait pas les valeurs de TBS. La cohorte américaine est composée de 619 femmes de 30 à 90 ans ayant eu des examens densitométriques lombaires dans 3 centres situés dans trois états américains différents (19). Les auteurs ont trouvé une légère augmentation des valeurs de TBS entre 30 et 45 ans, soit 0.5 « unités/an ». Ensuite, les valeurs diminuent avec une accélération de cette diminution après 65 ans : 4 « unités/an » entre 45 et 65 ans, puis 6 « unités/an » entre 65 et 90 ans. La diminution totale des valeurs de TBS entre 30 ans et 90 ans est de 16.5%. Les résultats retrouvés sont très proches des résultats issus de la cohorte française. Les résultats de ces 2 cohortes et d'OstéoLaus confirment une faible corrélation entre la DMO et le TBS et montrent une perte de TBS avec l'âge du même ordre de grandeur. La cinétique de la diminution du TBS est différente avec un ralentissement de la diminution des valeurs de TBS après 65 ans dans notre cohorte. Les différences observées entre ces 2 cohortes et OsteoLaus peuvent s'expliquer par la différence de sélection des sujets. En effet les cohortes américaine et française sont le fait d'assemblage de patientes qui ont eu des examens densitométriques pour différentes raisons, alors que les participantes de la cohorte OstéoLaus ont été assemblées pour la création de la cohorte CoLaus sur la base du volontariat. L'état de santé général peut donc être différent et avoir des répercussions sur la mesure du TBS. Par ailleurs, une forte proportion des femmes d'OstéoLaus âgée de 65 ans et plus ont eu un traitement hormonal substitutif, alors que les femmes plus jeunes ont eu peu souvent recours à cette substitution. Il n'est pas exclu que le traitement hormonal substitutif puisse modifier les valeurs de TBS. Une autre explication peut venir de la différence des appareils de mesure. Les femmes de la cohorte OsteoLaus ont été mesurées sur un appareil Hologic. Il est possible que les appareils Prodigy GE-Lunar et Hologic n'analysent pas de la même façon les tissus mous. Comme la composition corporelle change avec l'âge, une appréciation différente de la composition corporelle peut modifier les valeurs de TBS. Une quatrième explication peut être en lien avec la modélisation mathématique utilisée dans les cohortes française et américaine, alors qu'il n'y a pas eu de modélisation pour la cohorte OsteoLaus.

5. Limitations

Notre étude présente plusieurs limitations. Comme toute cohorte, il est possible que les participantes à OstéoLaus soient particulièrement attentives à leur santé. De ce fait nous avons peut-être sélectionné celles qui ont des valeurs particulièrement « hautes » de DMO et de TBS. Cette attention à leur santé se traduit partiellement dans les chiffres montrant le nombre de femmes sous suppléments vitamino-calciques ou sous TSH. Une deuxième limitation est d'avoir gardé les participantes présentant des facteurs de risque pour l'ostéoporose ainsi que celles traitées pour l'ostéoporose. Il s'agit d'un point délicat. En effet, certains facteurs de risque influencent la DMO et d'autres pas. Il en va de même pour le TBS. Cependant, pour un même facteur de risque, il pourrait y avoir un impact sur la DMO et pas sur le TBS et inversement. En ce qui concerne les traitements

de l'ostéoporose, ils ont en principe peu d'impact sur le TBS, alors qu'ils influencent de façon clairement positive la DMO. Ne connaissant pas à l'heure actuelle comment les différents facteurs de risque de l'ostéoporose (et peut-être ceux qui seraient propres uniquement au TBS), nous avons préféré garder toutes les participantes. Par ailleurs, comme nous avons un nombre de participante suffisamment grand pour chaque groupe d'âge, l'influence de ces facteurs devrait être diluée. L'établissement d'une vraie courbe normative devrait exclure toutes les participantes ayant des facteurs de risque pour l'ostéoporose et/ou celles prenant des traitements pouvant modifier le métabolisme osseux. Une telle démarche est possible en acceptant un collectif beaucoup plus restreint, mais peut-être plus homogène. Cette analyse sera faite dans le cadre d'un autre travail de recherche. Une troisième limitation concerne les critères d'exclusion des vertèbres. S'agissant des fractures vertébrales, nous n'avons pas inclus les fractures de grade 1 (perte de hauteur d'un mur vertébral de 20 à 25%) pour plusieurs raisons. Leur identification est plus difficile et leur signification clinique est encore incertaine. Elles peuvent être le témoin de troubles dégénératifs et non de fractures. Par ailleurs dans les différentes définitions des fractures vertébrales motivant un traitement, on retient habituellement uniquement celles de grade 2 et 3. Une quatrième limitation concerne la définition des troubles dégénératifs. Elle a été faite uniquement sur la base des valeurs de DMO lombaire comparant une vertèbre par rapport à une autre, selon les critères de l'ISCD établis pour la DMO. Ceci permet d'exclure les vertèbres présentant des troubles dégénératifs majeurs (pour autant que ce ne soit pas toutes les vertèbres examinées qui présentent le même degré de surévaluation de la DMO). Nous n'avons pas utilisé de critères radiologiques (RX standard, scanner, etc.) dont nous ne disposons par ailleurs pas dans la cohorte CoLaus. Il s'agit d'une limitation que nous avons d'emblée accepté dans notre étude. Une cinquième limitation concerne les femmes avec des IMC > 36 kg/m². Nous avons préféré les exclure, ne sachant pas encore exactement comment l'IMC influence les valeurs de TBS. Les données les plus récentes semblent montrer que l'épaisseur des tissus mous, au-delà d'une certaine valeur, modifie de façon inverse les valeurs de TBS. Dans d'autres études par exemple des valeurs d'IMC jusqu'à 40 ont été acceptées pour établir des courbes normales.

Il faut par ailleurs relever la très bonne qualité des données obtenues sur une seule machine, incluant pour les examens densitométriques non seulement une cross-calibration précise, mais également une analyse visuelle des images par au moins deux experts.

6. Conclusions

Notre étude portant sur l'établissement d'une courbe normative de TBS lombaire pour les femmes lausannoises de 50 à 80 ans fait ressortir deux points essentiels. Premièrement, les valeurs de TBS diminuent entre 50 et 80 ans avec une perte annuelle se situant entre 0.26% et 0.51%. La perte se fait en deux temps, avec une perte plus rapide entre 50 et 65 ans, puis une perte plus lente après 65 ans. Deuxièmement, les valeurs de TBS ne changent pas avec ou sans l'exclusion des vertèbres présentant des troubles dégénératifs, ce qui montre que la valeur de TBS est indépendante des troubles dégénératifs. Ce deuxième point est très important puisque les valeurs de densité osseuse lombaire sont reconnues comme étant peu interprétables après 65 ans en raison de l'interférence avec les troubles dégénératifs.

7. Remerciements

Mes sincères et profonds remerciements vont au **Prof. Didier Hans** pour son aide soutenue dans la méthodologie, la gestion des bases de données et l'utilisation à bon escient des tests statistiques.

J'aimerais aussi remercier vivement le **Prof. Dr. Olivier Lamy** pour son enthousiasme et pour l'aide montrés pendant la rédaction de ce travail de maîtrise.

Une partie de ce travail va être soumise comme **article** au « Journal of Clinical Densitometry » (IF 1.713), à la demande des éditeurs.

Une partie de ce travail a été présentée en **session orale** au congrès « IOF-ISCD Skeletal Health » à Orlando le 23 février 2014 (O. Lamy, I. Padlina, B. Aubry-Rozier, D. Stoll, M. Metzger, D. Hans. Opposite influence of osteoarthritis on the lumbar spine BMD and TBS with age: the OsteoLaus cohort study)

Une partie de ce travail a été présentée comme **poster** au 26^{ème} congrès de la société française de rhumatologie à Paris le 2 décembre 2013 (O Lamy, I. Padlina, B. Aubry-Rozier, D. Stoll, M. Metzger, D. Hans. Influence des troubles dégénératifs sur la DMO et le TBS lombaires avec l'âge : résultats de la cohorte OsteoLaus) et à l' « European and Swiss Congress of Internal Medicine » à Genève le 15 mai 2014 (I. Padlina, D. Hans, B. Aubry- Rozier, D. Stoll, M. Metzger, M. Preisig, P. Vollenweider, G. Waeber, O. Lamy. The increasing degenerative disorders on the lumbar spine with age influence the bone mineral density not the trabecular bone score: the Cohort OsteoLaus).

8. Bibliographie

1. Schapira D1, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int* 1992; 2:164-7.
2. Rosen C.J, Compston JE, Lian JB, Buillon R. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th edition, ASBMR publication.
3. Bollerslev J, Wilson SG, Dick IM et al. LRP-5 gene polymorphisms predict bone mass and incident fractures in elderly Australian women. *Bone* 2005; 36:599-606.
4. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphism on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292:2105-14.
5. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26:2762-9.
6. Kanis JA1, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:1395-408.
7. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23:1489-501.
8. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I. Trabecular Bone Score (TBS): An indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2013; 53:154-9.
9. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Rizzoli R.Osteoporos Int*. 2010; 21:381-9.
10. Lindsay RL, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285:320-3.
11. Geel TA, Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:99-102.
12. Casez P, Uebelhart B, Gaspoz JM, Ferrari S, Louis-Simonet M, Rizzoli R. Targeted education improves the very low recognition of vertebral fractures and osteoporosis management by general internists. *Osteoporos Int* 2006; 17: 965-70.
13. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women. The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1010-8.
14. Ostéoporose et chutes des personnes âgées. Rapport de l'Office Fédéral de la Santé Publique 2004

15. Tinetti ME, Gordon C, Sogolow E, Lapin P, Bradley EH. Fall-risk evaluation and management: challenges in adopting geriatric care practices. *Gerontologist*. 2006; 46:717-25.
16. Hans D, Cornier C, Bloch JG, et al. Indice TBS: La microarchitecture par DXA. *Abstract Rhumatologie* 2009; 302:1-6
17. Barbara C. Silva, William D. Leslie, Heinrich Resch, et al. Trabecular Bone Score: a non-invasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29:518-30.
18. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehse N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int* 2013; 24:2837-46.
19. Simonelli C, Leib E, Mossman N, Winzenrieth R, Hans D, McClung M. Creation of an Age-Adjusted, Dual-Energy X-ray Absorptiometry-Derived Trabecular Bone Score Curve for the Lumbar Spine in Non-Hispanic US White Women. *J Clin Densitom*. 2014 Feb 25. pii: S1094-6950(13)00164-9.
20. Rossouw JE1, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
21. Liu G1, Peacock M, Eilam O, Dorulla G, Braunstein E, Johnston CC. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1997; 7:564-9.
22. Haugen IK, Slatkowsky - Christensen B, Ørstavik R, Kvien TK. Bone mineral density in patients with hand osteoarthritis compared to population controls and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1594–8.
23. Vogt MT1, Rubin DA, San Valentin R, et al. Degenerative lumbar listhesis and bone mineral density in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 ; 24:2536-41.
24. Ichchou L, Allali F, Rostom S et al. Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in post menopausal women *BMC Womens Health*. 2010;10: 25.

9. Annexes (figures et tableaux)

Figure 1 : Principes du TBS (tiré de 16 et 17).

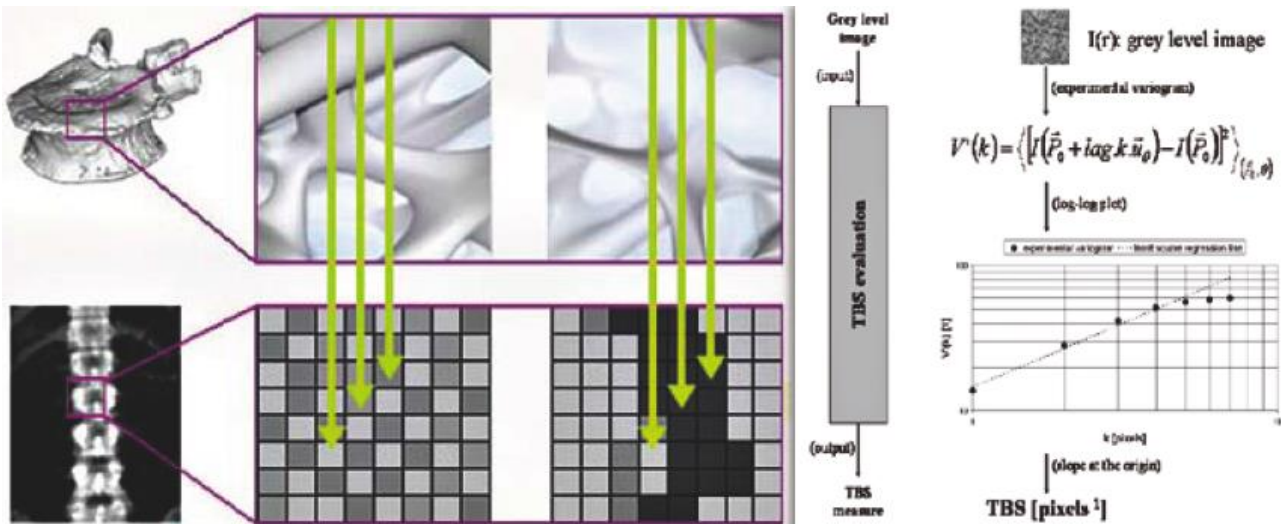


Figure 2 : Distribution des valeurs de TBS des 1443 femmes incluses.

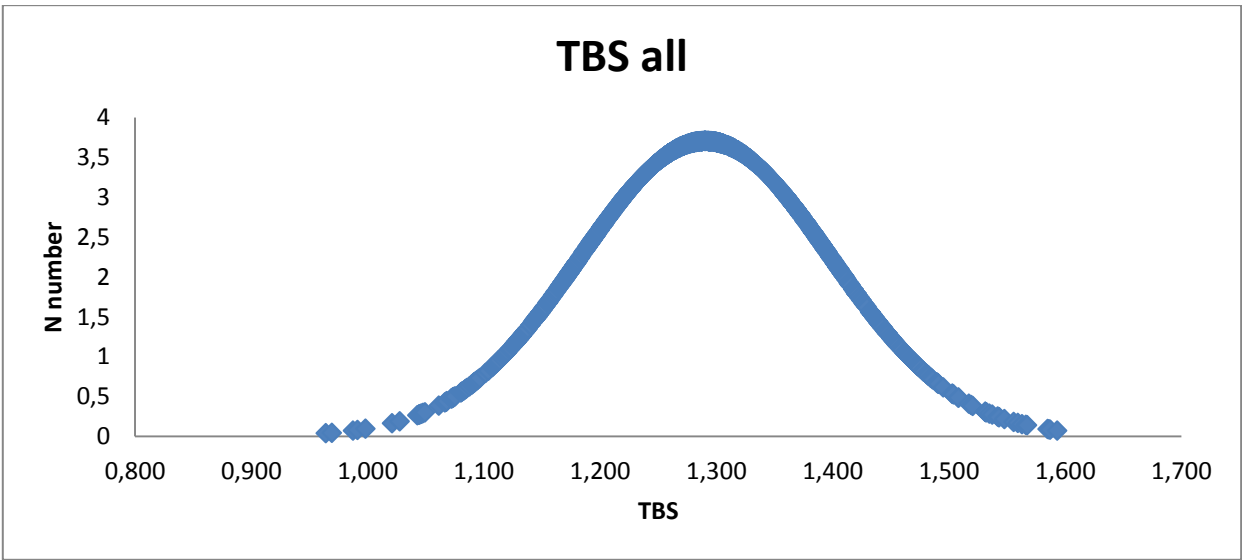


Figure 3 : Prévalence des fractures de grade 2 et 3 (en %) selon la classe d'âge.

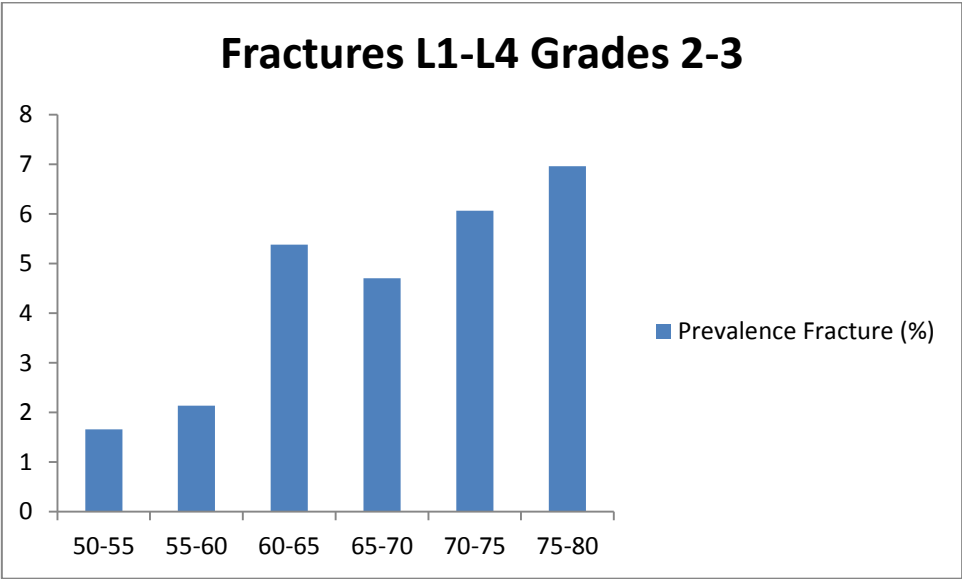


Figure 4 : Pourcentage d'inclusion par vertèbre (en %) selon la classe d'âge.

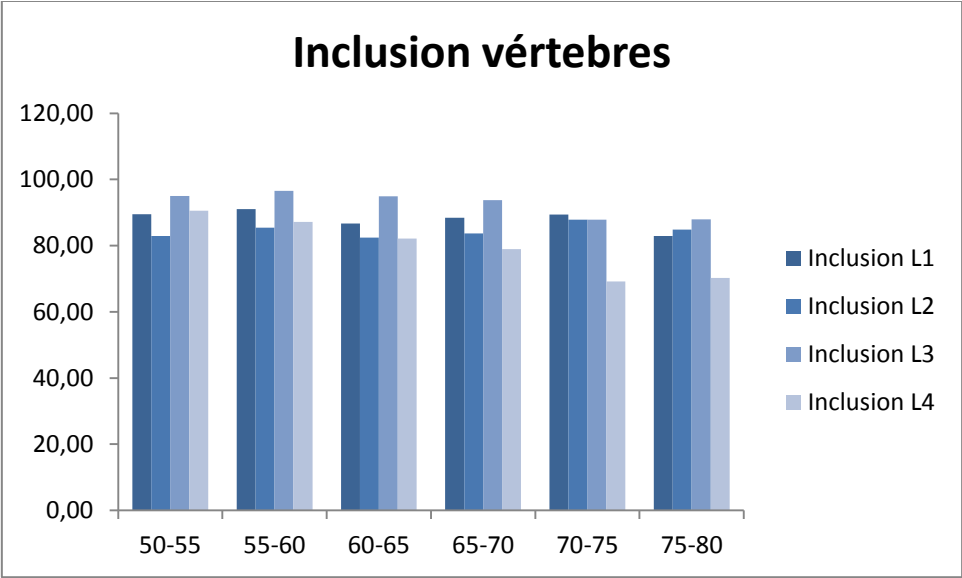


Figure 5 : Valeurs de DMO lombaires (moyenne \pm SD) en fonction des classes d'âge, sans exclusion vertébrale.

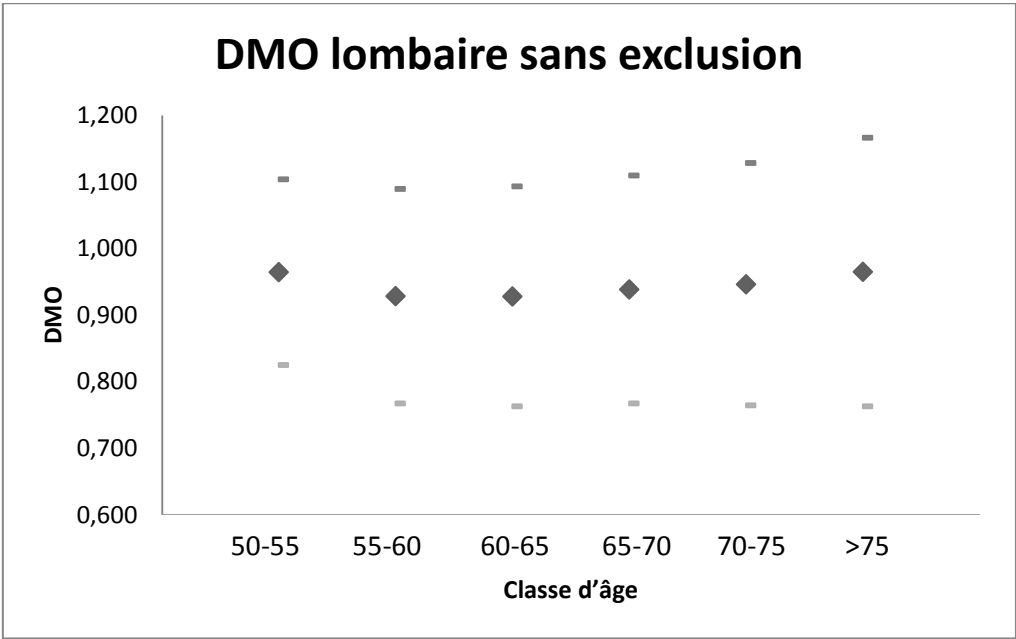


Figure 6 : Valeurs de DMO lombaires (moyenne \pm SD) en fonction des classes d'âge, avec exclusion des vertèbres présentant des troubles dégénératifs/fractures.

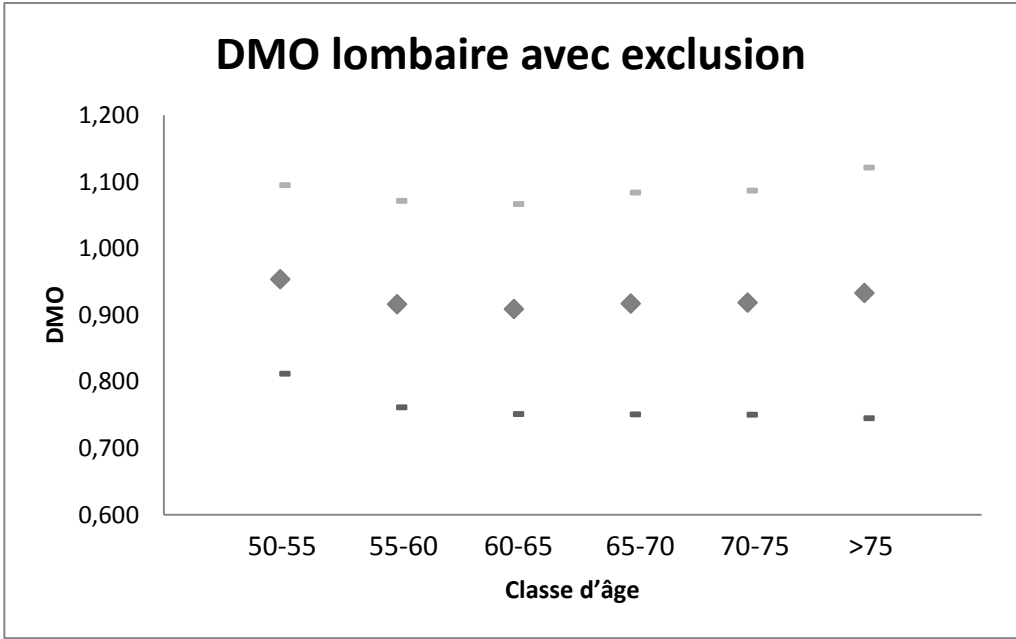


Figure 7 : Valeurs de TBS lombaires (moyenne \pm SD) en fonction des classes d'âge, sans exclusion vertébrale.

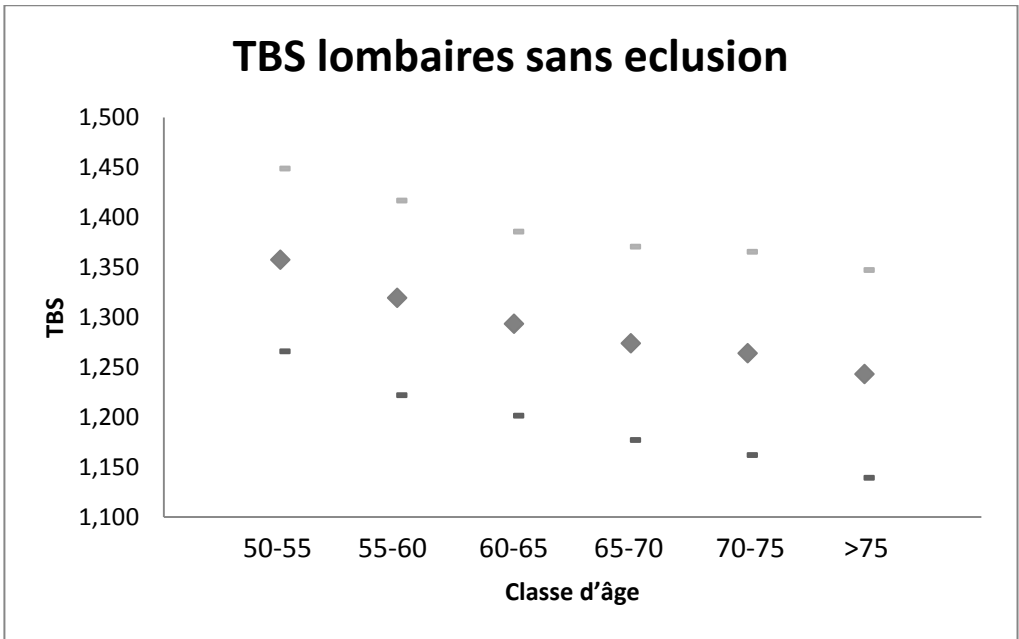


Figure 8 : Valeurs de TBS lombaires (moyenne \pm SD) en fonction des classes d'âge, avec exclusion des vertèbres présentant des troubles dégénératifs/fractures.

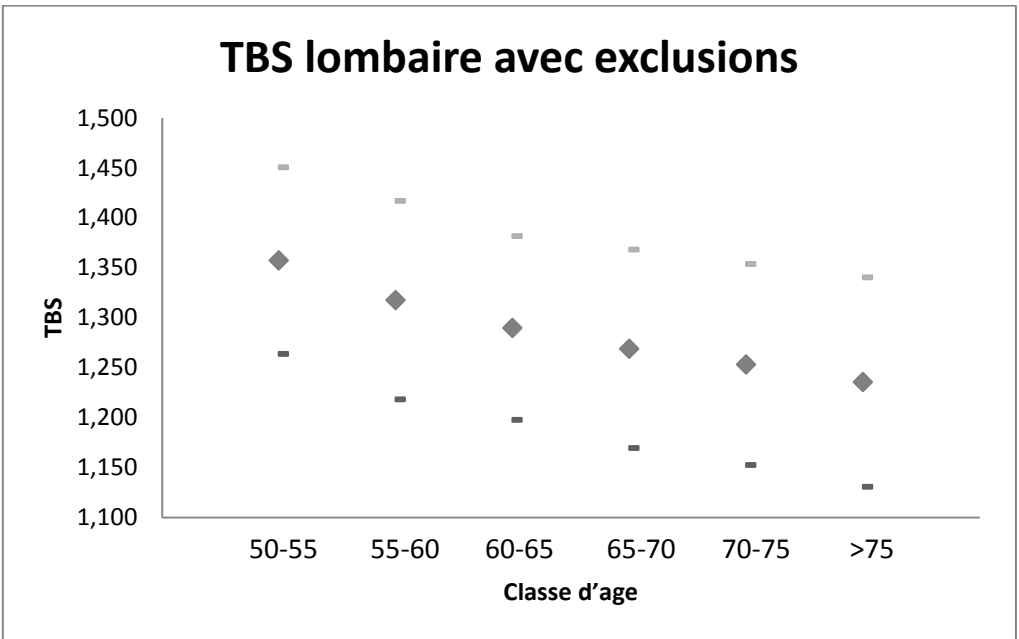


Figure 9 : Valeurs de DMO de la hanche totale (moyenne \pm SD) en fonction des classes d'âge

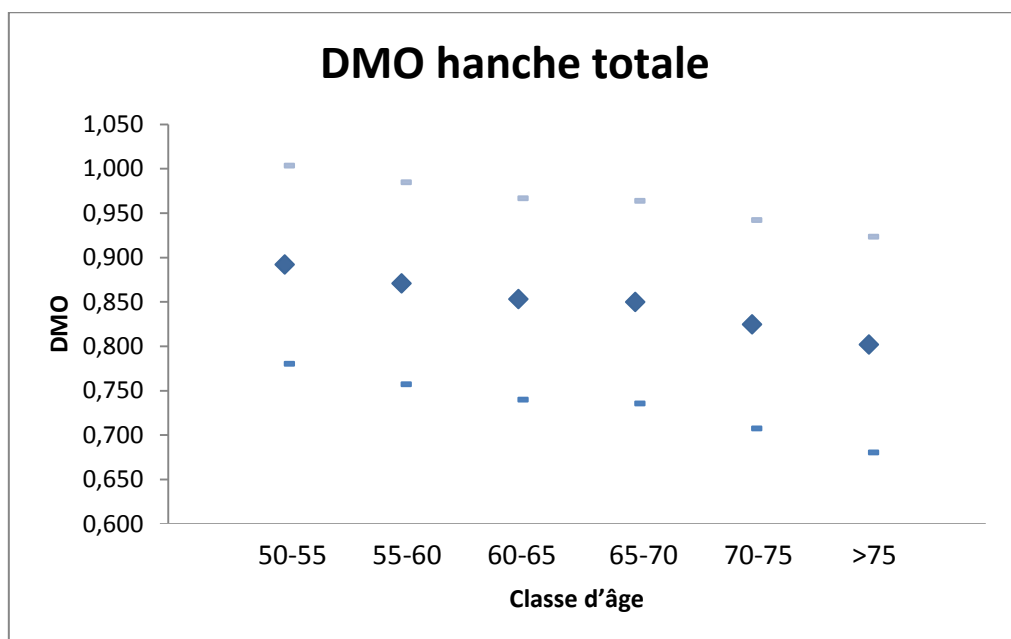


Figure 10 : Valeurs de DMO du col fémoral (moyenne \pm SD) en fonction des classes d'âge

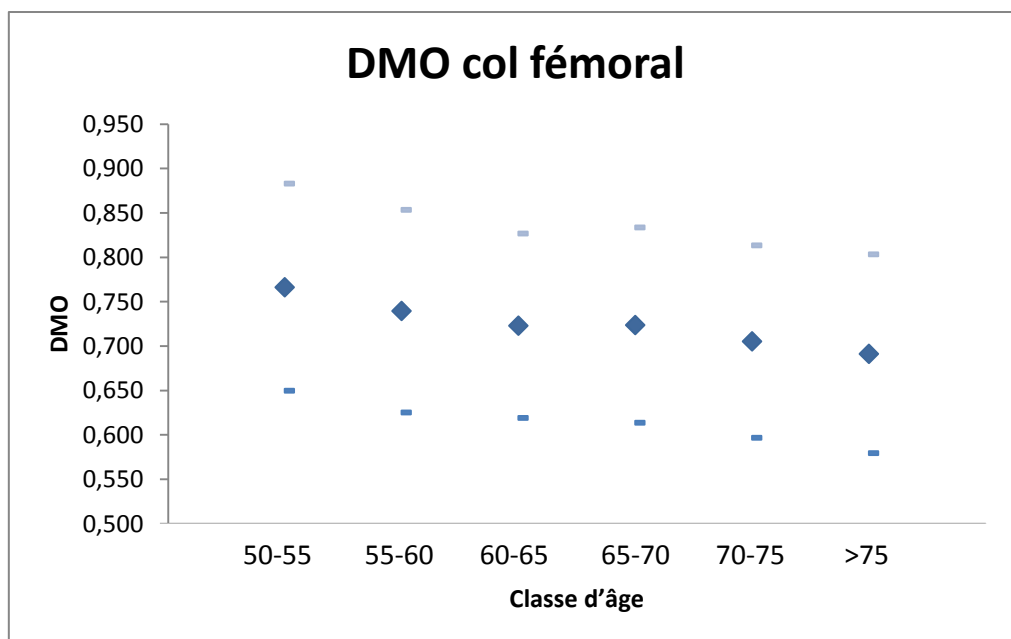


Tableau 1 : Corrélation entre TBS et des paramètres de microarchitecture osseuse (tiré de 7)

	Number		BV/TV	TbTh	TbSp	TbN	Conn
[6] Vertebrae	20	TBS	-0.63	0.23	0.73	-0.84**	-0.85**
[6] Femoral neck	17	TBS	-0.25	0.57	0.62*	-0.52	-0.53
[6] Ultra distal radius	20	TBS	0.00	0.83**	0.34	-0.46	-0.60
[7] Vertebrae	40	TBS	0.62**	-0.30	-0.72**	0.82**	0.87**
[8] Vertebrae	40	TBS	0.58**	0.28	-0.62**	0.68**	0.71**
[18] Vertebrae	30	TBS	0.53*	-0.55*	-0.64**	0.75**	0.82**

TBS values were computed from 2D projection images derived from micro-computed tomography scans of trabecular bone specimens [6], or were computed from projection DXA images of entire excised vertebrae ([7, 8, 18]). Significance is reported as indicated in the publications and abstracts. In [6] not all significant values were reported. It is not indicated whether the 20 vertebrae from [6] are included in the series presented in [7] and [8]

* $P < 0.01$; ** $P < 0.0001$

Tableau 2 : Valeurs descriptives pour la population (moyenne \pm SD).

Groupe d'âge	n	âge \pm SD	Taille \pm SD	Poids \pm SD	IMC \pm SD	FRAX \pm SD Fx col fé- mur	FRAX \pm SD Fx ma- jeure	CA/ VitD	THS	Ttt OP
50 - 55	181	52.7 \pm 1.3	163.6 \pm 6.3	65.5 \pm 10.8	24.5 \pm 3.8	0.7 \pm 1.6	6.1 \pm 3.2	17.3%	23.2%	1.1%
55-60	234	57.6 \pm 1.3	161.5 \pm 6.6	66.9 \pm 11.3	25.7 \pm 4.2	1.0 \pm 1.4	8.8 \pm 4.1	33.9%	40.9%	6.2%
60-65	353	62.5 \pm 1.5	161.3 \pm 7.2	65.7 \pm 10.9	25.3 \pm 4.1	1.4 \pm 1.9	10.6 \pm 4.9	45.8%	55.3%	7.8%
65-70	319	67.4 \pm 1.4	161.6 \pm 6.2	66.9 \pm 11.6	25.7 \pm 4.3	1.9 \pm 2.1	12.7 \pm 6.0	54.2%	68.8%	10.9%
70-75	198	71.9 \pm 1.4	160.2 \pm 6.4	66.2 \pm 10.8	25.9 \pm 4.2	3.6 \pm 4.4	16.4 \pm 8.0	56.2%	68.1%	15.2%
75-80	158	78.1 \pm 1.6	157.6 \pm 6.0	66.0 \pm 11.0	26.5 \pm 3.9	6.1 \pm 6.0	21.9 \pm 9.0	56.8%	58.0%	15.9%

N: nombre; DS: déviation standard; IMC: indice de masse corporelle; Fx: fracture; CA: calcium; VitD: vitamine D; THS: traitement hormonal substitutif; Ttt: traitement; OP: ostéoporose

Tableau 3 : Valeurs absolues (moyenne \pm SD) des différentes DMO et TBS par tranche d'âge.

Groupe d'âge	n	DMO lomb. \pm SD	DMO lomb. sans VFx/Td \pm SD	TBS \pm SD	TBS sans VFx/Td \pm SD	DMO col fémoral \pm SD	DMO H. totale \pm SD
50 - 55	181	0.965 \pm 0.140	0.953 \pm 0.141*	1.357 \pm 0.091	1.357 \pm 0.093	0.766 \pm 0.117	0.892 \pm 0.112
55-60	234	0.928 \pm 0.160	0.916 \pm 0.155*	1.319 \pm 0.097	1.317 \pm 0.099	0.739 \pm 0.114	0.871 \pm 0.114
60-65	353	0.931 \pm 0.178	0.909 \pm 0.158*	1.293 \pm 0.092	1.289 \pm 0.092	0.723 \pm 0.104	0.853 \pm 0.113
65-70	319	0.938 \pm 0.171	0.917 \pm 0.167*	1.274 \pm 0.097	1.269 \pm 0.099	0.724 \pm 0.110	0.850 \pm 0.114
70-75	198	0.946 \pm 0.181	0.918 \pm 0.168*	1.264 \pm 0.102	1.253 \pm 0.101	0.705 \pm 0.108	0.825 \pm 0.117
75-80	158	0.964 \pm 0.202	0.933 \pm 0.188*	1.243 \pm 0.104	1.235 \pm 0.105	0.691 \pm 0.112	0.802 \pm 0.121
Delta global	-	-0.1%	-2.1%	-8.4%	-9.0%	-9.8%	-10.1%
Delta DS	-	-0.01	-0.17	-1.19	-1.27	-0.70	-0.87
Corrélation âge	-	R=0.01	R=-0.02	R=-0.32	R=-0.34	R=-0.11	R=-0.21

N:nombre; DMO ; densité masse osseuse ; DS : déviation standard; VFx : Fracture vertébrale; Td : troubles dégénératifs; H. totale : Hanche totale.

*P<0.05 (DMO lombaire sans exclusion vs DMO lombaire avec)